

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Patentschrift
10 DE 198 03 193 C 1

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 47/24
A 61 K 47/10
A 61 K 9/06
A 61 L 15/44

21 Aktenzeichen: 198 03 193.9-41
22 Anmeldetag: 28. 1. 98
43 Offenlegungstag: -
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 15. 7. 99

DE 198 03 193 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Dr. August Wolff GmbH & Co. Arzneimittel, 33611
Bielefeld, DE
74 Vertreter:
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,
Anwaltssozietät, 80538 München

72 Erfinder:
Knie, Ulrich, Dr., 32105 Bad Salzflun, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
DE 41 13 346 A1
US 57 11 965
EP 1 00 459 A2

54 Pharmazeutische Zusammensetzung mit Lecithin und α -Bisabolol als Penetrationsbeschleuniger

57 Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur transdermalen Applikation von Wirkstoffen, die ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol als Penetrationsbeschleuniger enthalten.

DE 198 03 193 C 1

Beschreibung

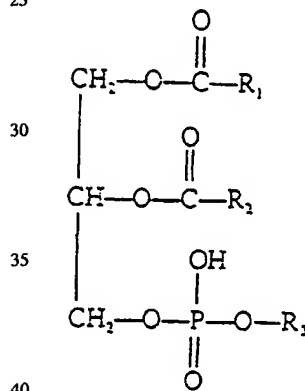
Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur transdermalen Applikation von therapeutisch aktiven Substanzen.

- 5 Die transdermale Applikation von therapeutisch aktiven Substanzen bietet sich für eine Reihe von Wirkstoffen an, die einem starken First-Pass-Effekt (z. B. Hormone) unterliegen oder die bei lokaler Anwendung im darunterliegenden Gewebe wirken sollen (z. B. Analgetika, Antirheumatika).

- Eine große Anzahl von Wirkstoffen kann jedoch die Haut nicht oder nur in geringem Ausmaß penetrieren. In diesen Fällen versucht man, die Penetration der Wirkstoffe durch die Haut mit Penetrationsbeschleunigern zu erhöhen (J. Kalbitz, R. Neubert, W. Wohlrab, Pharmazie 51 (1996)619). Penetrationsbeschleuniger findet man in folgenden Stoffgruppen: Alkohole, Sulfoxidderivate, Azon®-Derivate, Pyrrolidone, Alkyl-N,N-disubstituierte Aminoacetate, Tenside, Terpene, Fettsäuren, Alkyl- und Fettsäureester, Phospholipide.

- Die Verwendung von Penetrationsbeschleunigern setzt voraus, daß die Substanzen aus toxikologischer Sicht unbedenklich sind. Beispielsweise ist Dimethylsulfoxid ein sehr effektiver Penetrationsbeschleuniger, schädigt aber gleichzeitig die biochemische und strukturelle Integrität der Haut (Vinod P. Shah et al., Skin Penetration Enhancement, Clinical Pharmacological and Regulatory Considerations, in: Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Herausgeber: Kenneth A. Walters und Jonathan Hadgraft, New York 1993, Marcel Dekker Verlag).

- Unter Lecithinen versteht man Phospholipide enthaltende Substanzen, die beispielsweise aus Eigelb oder pflanzlichen Ölen, insbesondere Sojaöl, extrahiert werden können und gegebenenfalls in gereinigter und/oder hydrierter Form vorliegen. Chemisch sind Phospholipide Phosphorsäurediester. Die Phosphorsäure ist einerseits mit einem Diacylglycerin oder Sphingosin, andererseits mit Cholin, Ethanolamin, Inosit oder Serin verestert. Je nach Herkunft variiert sowohl die Zusammensetzung der Fettsäuren als auch der Phospholipide, und die Lecithine können im Phospholipid- und Phosphatidylcholin-Anteil unterschiedlich stark angereichert sein. Außerdem umfaßt der Begriff "Lecithin" synthetische Glycerophosphorsäureester der folgenden allgemeinen Formel (I) oder Mischungen davon



(I)

worin R^1 und R^2 jeweils H oder eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe bedeuten, die vorzugsweise 8 bis 20 C-Atome aufweist, und R^3 H oder einen Cholin-, Ethanolamin-, Serin-, Inosit- oder Glycerinrest bedeutet.

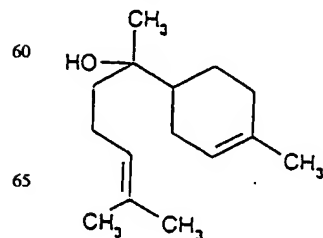
- Die gute Hautverträglichkeit der Lecithine ist bekannt, sie werden seit langem als hautpflegende Substanzen in Kosmetika eingesetzt.

- In EP-A-100459 und DE-A-41 13 346 werden wäßrige Zubereitungen mit einem Anteil an fettlöslichen Substanzen, wie z. B. α -Bisabolol, und/oder Fetten beschrieben, die Lecithine als Emulgatoren enthalten. Ferner enthalten diese wäßrigen Zubereitungen bis zu 50 Vol-% Ethanol und/oder Isopropanol. US-A-5 711 965 beschreibt eine topische pharmazeutische Zusammensetzung auf der Basis eines Liposomen-Gels, gebildet aus einem Phospholipidkonzentrat und einem Alkohol, der aus Ethanol, Isopropanol, Propanol und Gemischen davon gewählt wird. Diese pharmazeutische Zubereitung enthält mindestens eine Wirksubstanz, die Bisabolol sein kann.

- Von den Phospholipiden ist bekannt, daß sie penetrationsbeschleunigende Eigenschaften haben (Gary P. Martin, Phospholipids as Skin Penetration Enhancers, in: Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Herausgeber: Kenneth A. Walters und Jonathan Hadgraft, New York 1993, Marcel Dekker Verlag).

- EP-B-382716 beschreibt die Verwendung von handelsüblichem Sojabohnenlecithin als Penetrationsbeschleuniger. Bevorzugt wird die Verwendung von Zubereitungen, die 5 bis 10% Lecithin als Penetrationsbeschleuniger enthalten.

α -Bisabolol ist ein monocyclischer, ungesättigter tertiärer Sesquiterpenalkohol der folgenden Formel (II):



(II)

Das etherische Öl der Kamille enthält bis zu 50% (-)- α -Bisabolol. α -Bisabolol ist sehr gut hautverträglich und besitzt eine antiphlogistische Wirkung. Zur Herstellung von Hautschutz- und Hautpflegemitteln werden 0,1% bis 1,0% α -Bisabolol empfohlen (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage 1996, Seite 512, Editio Cantor Verlag, Aulendorf). Neben (-)- α -Bisabolol ist auch das Racemat d,l- α -Bisabolol im Handel. Die Verwendung von Terpenen als Penetrationsbeschleuniger wird von Barry et al. beschrieben (Terpenes as Skin Penetration Enhancers, in: Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Herausgeber: Kenneth A. Walters und Jonathan Hadgraft, New York 1993, Marcel Dekker Verlag).

WO 95/31976 beschreibt die Verwendung von 10% Bisabolol als Penetrationsbeschleuniger für den Wirkstoff Tiagabin.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein transdermales Applikationssystem zu finden, bei dem Penetrationsbeschleuniger verwendet werden, die sehr gut verträglich sind und in möglichst geringer Konzentration eine hohe penetra-

tionsbeschleunigende Wirkung aufweisen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung eines Lecithin und α -Bisabolol enthaltenden Gemisches als Penetrationsbeschleuniger für die transdermale Applikation von einer oder mehreren therapeutisch aktiven Substanzen.

Außerdem stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Gels zur Verfügung, die ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol, sowie mindestens eine therapeutische aktive Substanz und mindestens einen Gelbildner enthält.

Ferner wird erfindungsgemäß eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol, sowie mindestens eine therapeutisch aktive Substanz enthält, mit der Maßgabe, daß die Zusammensetzung keinen Alkohol, gewählt aus Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol und Mischungen davon enthält. Diese erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann beispielsweise in Form einer Lösung, einer Creme, einer Salbe, einer Lotion, eines Sprays oder eines transdermalen Pflasters vorliegen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Kombination von Lecithin und α -Bisabolol einen synergistischen Effekt bezüglich der Penetrationsbeschleunigung von therapeutisch aktiven Substanzen aufweist. Dieser synergistische Effekt führt bereits in relativ niedrigen Konzentrationen zu einer deutlichen Penetrationsbeschleunigung.

Das erfindungsgemäß verwendete Lecithin wird gewählt aus Phospholipide enthaltenden Substanzen, die beispielsweise aus Eigelb oder pflanzlichen Ölen, insbesondere Sojaöl, extrahiert werden können und gegebenenfalls in gereinigter und/oder hydrierter Form vorliegen. Das Lecithin kann unterschiedliche Gehalte an Phosphatidylcholin aufweisen. Vorzugsweise enthält das Lecithin 20 bis 100 Gew.-%, insbesondere bevorzugt 35 bis 95 Gew.-%, am meisten bevorzugt 45 bis 95 Gew.-%, Phosphatidylcholin.

Das erfindungsgemäß verwendete α -Bisabolol ist vorzugsweise (-)- α -Bisabolol oder d,l- α -Bisabolol oder eine Mischung davon.

Im allgemeinen enthalten 100 Gewichtsteile des verwendeten Gemisches aus α -Bisabolol und Lecithin 0,5 bis 99,5 Gewichtsteile α -Bisabolol und 99,5 bis 0,5 Gewichtsteile Lecithin, bevorzugt 20 bis 80 Gewichtsteile α -Bisabolol und 80 bis 20 Gewichtsteile Lecithin, besonders bevorzugt 35 bis 65 Gewichtsteile α -Bisabolol und 35 bis 65 Gewichtsteile Lecithin.

Ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol kann erfindungsgemäß als Penetrationsbeschleuniger in Zubereitungen zur topischen transdermalen Anwendung eingesetzt werden. Die Begriffe "Zubereitung" und "pharmazeutische Zusammensetzung" werden hierin äquivalent verwendet.

Beispiele für Zubereitungen zur topischen transdermalen Anwendung sind Lösungen, Gele, Cremes, Salben, Lotionen, Sprays und transdermale Pflaster. Die Zubereitungen können nach üblichen Verfahren hergestellt werden. Gele sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

In solchen Zubereitungen liegen die Konzentrationen von Lecithin und α -Bisabolol jeweils vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

aktiven Substanzen oder Wirkstoffe sind Sexualhormone, wie Testosteron, Dehydrotestosteron oder Estradiol; Antiestrogene, wie Tamoxifen oder Anastrozol; Antiandrogene, wie Cyproteronacetat; Steroide, wie Hydrocortison, Triamcinolonacetonid, Betamethasonvalerat oder Clobetasolpropionat; nichtsteroidale-antiinflammatorische Analgetika, wie Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Indomethacin, Flurbiprofen, Piroxicam, Felbinac oder Etofenamat; Antihypertensiva, wie Clonidin, Moxonidin, Prazosin, Doxazosin oder Terazosin; Immunsuppressiva, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Fumarsäure oder Fumarsäureester; Virostatika, wie Aciclovir; Opioid-Analgetika, wie Morphin oder Fentanyl; Antimykotika, wie Clotrimazol, Miconazol, Omoconazol, Bifonazol, Croconazol, Sertaconazol, Fenticonazol, Oxiconazol, Econazol oder Tioconazol; Antibiotika, wie Erythromycin oder Clindamycin; Cardiaka, wie Captopril, Lisinopril, Enalapril oder Diltiazem; deren Salze, Säureadditionssalze oder Derivate; Wirkstoffe können in den Zubereitungen einzeln oder in Kombination von zwei oder mehreren enthalten sein.

Lösungen als Zubereitungen zur transdermalen Applikation können neben Wasser dem/den Wirkstoff(en) und dem erfindungsgemäß verwendeten Gemisch aus α -Bisabolol und Lecithin weiterhin ein- oder mehrwertige Alkohole mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglycol, Glycerin, Butylenglycol oder Dibutylenglycol; Geruchskorrigenzien; Konservierungsmittel, wie Sorbinsäure, Parabene oder Phenoxyethanol; und/oder Antioxidanzien, wie Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol oder Tocopherole; enthalten.

Erfindungsgemäße Zubereitungen in Form von Gelen zur transdermalen Applikation enthalten neben Wasser, dem/den Wirkstoff(en), α -Bisabolol und Lecithin außerdem mindestens ein organisches oder anorganisches Verdickungsmittel als Gelbildner. Beispiele für organische Verdickungsmittel sind Polyacrylsäurederivate, Gummi arabicum, Xanthan, Natriumalginat und/oder Cellulosederivate, beispielsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Gemische aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolsteart oder -distearat. Beispiele für anorganische Verdickungsmittel, sind Aluminiumsilikate, z. B. Bentonite.

Der Gelbildner ist in dem Gel vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 30 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 15 Gew.-%

enthalten.

Die erfindungsgemäßen Gele können außerdem ein- oder mehrwertige Alkohole mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol oder Glycerin, enthalten. Wenn es sich bei den Gelen um Polyacrylsäuregele handelt, können diese zusätzlich eine Base zum Verdicken, wie Natriumhydroxid, Triethanolamin oder Tris-hydroxymethylamino-

5

methan-triisopropanolamin, enthalten. Weiterhin können in dem Gel Stabilisatoren, wie Salze der Ethylendiamintetraessigsäure, Geruchskorrigenzien und, falls erforderlich, Konservierungsmittel, wie Sorbinsäure oder Parabene, enthalten sein.

10

Cremes und Emulsionen als Zubereitungen zur transdermalen Applikation können neben Wasser, dem/den Wirkstoff(en) und dem erfindungsgemäß verwendeten Gemisch aus α -Bisabolol und Lecithin weiterhin ionogene Emulgatoren, wie Natriumlaurylsulfat oder Natriumcetylstearylsulfat; nichtionogene Emulgatoren, wie Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Polyoxyethylenfettalkoholether oder Polyoxyethylenfettalkoholester; Konservierungsmittel, wie Parabene, Sorbinsäure, Phenoxylethanol oder Benzalkoniumchlorid; Antioxidanzien, wie Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol oder Tocopherole; Stabilisatoren, wie Ethylendiamintetraessigsäuresalze; Geruchskorrigenzien; ein- oder mehrwertige Alkohole mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin; und/oder andere übliche Hilfsstoffe, wie C_{12-15} -Alkoholoctanoate, Alkylmyristate, pflanzliche Öle, Caprylcaprinsäureglyceride, Decylisostearat, Diglyceryldiisostearat, Diglyceryldioleat, Diglycerylmonooleylether, Ethyloleat, Isobutylmyristat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Octyldodecanol, Perhydrosqualen, Paraffinöl oder Vaseline; enthalten.

15

Die erfindungsgemäße Verwendung eines Gemisches aus Lecithin und α -Bisabolol als Penetrationsbeschleuniger mit den oben genannten therapeutisch wirksamen Substanzen ist nur beispielhaft und umfaßt auch die Verwendung in Kombination mit anderen therapeutisch wirksamen Substanzen, die zur transdermalen Therapie geeignet sind.

20

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Nachstehend werden Beispiele 1 bis 6 für Zubereitungen zur topischen transdermalen Applikation angegeben, in denen erfindungsgemäß ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol verwendet wird.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 198 03 193 C 1

Beispiel 1 (Lotion)

	Gewichtsteile	
Clotrimazol	1,0	
α -Bisabolol	1,0	5
Lecithin	1,5	
Carbomer 1342	0,4	
Cetearyl octanoat	15,0	
Ethanol 96%	15,0	
Propylenglykol	3,0	10
Tromethamol	0,2	
Wasser, ad	100,0	

Beispiel 2 (Creme)

	Gewichtsteile	
Aciclovir	3,0	
α -Bisabolol	1,5	
Lecithin	1,0	20
Ceteareth-6 (and) Stearylalkohol	2,0	
Ceteareth-25	2,0	
Cetearyl octanoat	4,0	
Cetylstearylalkohol	1,0	
Glycerolmonostearat	1,0	25
Paraffin, dickflüssig	10,0	
Carbomer 934	0,3	
Propylenglykol	2,0	
Phenoxyethanol	1,0	
Tetrahydroxypropyl-Ethylendiamin	0,5	30
Wasser, ad	100,0	

Beispiel 3 (Creme)

	Gewichtsteile	
Ciclosporin	1,0	
α -Bisabolol	1,5	
Lecithin	1,0	
Ceteareth-6 (and) Stearylalkohol	2,0	40
Ceteareth-25	2,0	
Cetearyl octanoat	4,0	
Cetylstearylalkohol	1,0	
Glycerolmonostearat	1,0	
Paraffin, dickflüssig	10,0	45
Carbomer 934	0,3	
Propylenglykol	2,0	
Phenoxyethanol	1,0	
Tetrahydroxypropyl-Ethylendiamin	0,5	
Wasser, ad	100,0	50

Beispiel 4 (Gel)

	Gewichtsteile	
Testosteron	2,5	55
α -Bisabolol	1,0	
Lecithin	1,5	
Ethanol 96%	51,5	
Propylenglykol	5,0	60
Carbopol 980	1,0	
Tromethamol	0,14	
Wasser, ad	100,0	
		65

Beispiel 5 (Lösung)

	Gewichtsteile
Testosteron	2,5
5 α -Bisabolol	1,0
Lecithin	1,5
Ethanol 96%	51,5
Propylenglykol	5,0
Wassert, ad	100,0

Beispiel 6 (Lösung)

	Gewichtsteile
15 Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	1,0
α -Bisabolol	1,0
Lecithin	1,5
Ethanol 96%	51,5
Propylenglykol	5,0
20 Wasser, ad	100,0

- In den nachstehenden Beispielen 7 und 8 wurde der penetrationsbeschleunigende Effekt der erfindungsgemäß verwendeten Gemische mit modifizierten Franz-Zellen und einer automatisierten Freisetzungssapparat (Hanson Microette, Hanson Research) invitro an der Haut von haarlosen Mäusen untersucht. Als Akzeptormedium wurde eine Mischung aus 20 Vol.-% Ethanol und 80 Vol.-% destilliertem Wasser verwendet. Die freigesetzte Menge der therapeutisch aktiven Substanzen wurde flüssigchromatographisch (HPLC) analysiert. Als Maß für die Penetrationsgeschwindigkeit wurde der Flux ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) der therapeutisch aktiven Substanzen aus der Steigung des linearen Teils der Kurve berechnet, die sich ergibt, wenn die kumulativ pro Flächeneinheit freigesetzte Menge gegen die Zeit graphisch dargestellt wird.
- 30 Die angegebenen Teile beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 7

- Diclofenac-Natrium wurde 1%ig in einer Gelgrundlage, bestehend aus Ethanol (51,5 Teile), destilliertem Wasser (35 Teile), Propylenglykol (10 Teile) und Hydroxypropylcellulose (1,5 Teile), mit und ohne Zusatz von Penetrationsbeschleunigern gelöst und die Penetration untersucht.

	Penetrationsbeschleuniger	relativer Flux
	Kontrolle	1,00
40	1% Lecithin	1,17
	1%(-)- α -Bisabolol	1,15
	1% Lecithin + 1%(-)- α -Bisabolol	9,45

Beispiel 8

- Testosteron wurde 2,5%ig in einer Gelgrundlage, bestehend aus Ethanol (51,5 Teile), destilliertem Wasser (33 Teile), Propylenglykol (10 Teile), Polyacrylsäure (0,6 Teile) und Trismethylaminomethan (0,1 Teile), mit und ohne Zusatz von Penetrationsbeschleunigern gelöst und die Penetration untersucht.

	Penetrationsbeschleuniger	relativer Flux
	Kontrolle	1,00
	1% Lecithin	6,21
	2% Lecithin	6,14
55	1%(d,l)- α -Bisabolol	3,31
	2%(-)- α -Bisabolol	6,65
	1% Lecithin + 1%(d,l)- α -Bisabolol	11,18

- 60 Wie aus den Ergebnissen der Beispiele 7 und 8 ersichtlich ist, wird bei Verwendung einer Kombination von α -Bisabolol und Lecithin gegenüber der Verwendung der Einzelsubstanzen eine überraschend hohe synergistische Verstärkung der Penetrationsgeschwindigkeit erzielt.

Patentansprüche

- 65 1. Verwendung eines Lecithin und α -Bisabolol enthaltenden Gemisches als Penetrationsbeschleuniger für die transdermale Applikation von einer oder mehreren therapeutisch aktiven Substanzen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Lecithin Phosphatidylcholin in einer Menge

von 20 bis 100 Gew.-% enthält.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das α -Bisabolol (α -Bisabolol, d,l- α -Bisabolol oder ein Gemisch davon ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Lecithin und α -Bisabolol in einer transdermalen Zubereitung jeweils in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthalten sind. 5

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 0,5 bis 99, 5 Gewichtsteile Lecithin und 99,5 bis 0,5 Gewichtsteile Bisabolol enthält.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutisch aktiven Substanzen aus den Gruppen Sexualhormone, Antiöstrogene, Antiandrogene, Steroide, nicht-steroidale-antiinflammatorische Wirkstoffe, Antihypertensiva, Immunsuppressiva, Virostatika, Opioid-Analgetika, Antimykotika, Antibiotika und Kardiaka ausgewählt sind. 10

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, in einem für die transdermale Applikation geeigneten Träger, gewählt aus Lösungen, Gelen, Cremes, Salben, Lotionen, Sprays oder transdermalen Pflastern.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Gels, enthaltend ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol, sowie mindestens eine therapeutisch aktive Substanz und mindestens einen Gelbildner. 15

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Lecithin Phosphatidylcholin in einer Menge von 20 bis 100 Gew.-% enthält.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das α -Bisabolol (α -Bisabolol, d,l- α -Bisabolol oder ein Gemisch davon ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Lecithin und α -Bisabolol in der Zusammensetzung jeweils in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthalten sind. 20

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 0,5 bis 99, 5 Gewichtsteile Lecithin und 99, 5 bis 0,5 Gewichtsteile Bisabolol enthält.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutisch aktiven Substanzen aus den Gruppen Sexualhormone, Antiöstrogene, Antiandrogene, Steroide, nicht-steroidaleantiinflammatorische Wirkstoffe, Antihypertensiva, Immunsuppressiva, Virostatika, Opioid-Analgetika, Antimykotika, Antibiotika und Kardiaka ausgewählt sind. 25

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Gelbildner in dem Gel in einer Menge von 0,1 bis 30 Gew.-% enthalten ist/sind.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Gemisch aus Lecithin und α -Bisabolol sowie mindestens eine therapeutisch aktive Substanz, mit der Maßgabe, daß die Zusammensetzung keinen Alkohol, gewählt aus Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol und Mischungen davon, enthält. 30

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und/oder mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff enthält. 35

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutisch akzeptable Träger und/oder Hilfsstoff für die transdermale Applikation geeignet ist.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Lecithin Phosphatidylcholin in einer Menge von 20 bis 100 Gew.-% enthält.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das α -Bisabolol (α -Bisabolol, d,l- α -Bisabolol oder ein Gemisch davon ist. 40

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß Lecithin und α -Bisabolol in der Zusammensetzung jeweils in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-% enthalten sind.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Gemisch 0,5 bis 99,5 Gewichtsteile Lecithin und 99, 5 bis 0,5 Gewichtsteile Bisabolol enthält. 45

22. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die therapeutisch aktiven Substanzen aus den Gruppen Sexualhormone, Antiöstrogene, Antiandrogene, Steroide, nicht-steroidaleantiinflammatorische Wirkstoffe, Antihypertensiva, Immunsuppressiva, Virostatika, Opioid-Analgetika, Antimykotika, Antibiotika und Kardiaka ausgewählt sind.

23. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 15 bis 22, in Form einer Lösung, einer Creme, einer Salbe, einer Lotion, eines Sprays oder eines transdermalen Pflasters. 50

55

60

65

- Leerseite -